



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of :

Andreas HUTH, et al.

Serial No. : 10/631,018

Filed : July 31, 2003

For : VEGFR-2 AND VEGFR-3 INHIBITORY ANTHRANILAMIDE
PYRIDINAMIDES

SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENT(S)

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

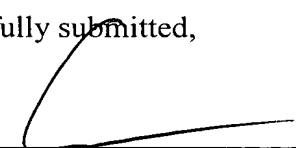
Submitted herewith is a certified copy of each of the below-identified document(s),
benefit of priority of each of which is claimed under 35 U.S.C. § 119:

COUNTRY	APPLICATION NO.	FILING DATE
Germany	102 35 690.4	July 31, 2002
Germany	103 28 036.7	June 19, 2003

Acknowledgment of the receipt of the above document(s) is requested.

No fee is believed to be due in association with this filing, however, the Commissioner is
hereby authorized to charge fees under 37 C.F.R. §§ 1.16 and 1.17 which may be required to
facilitate this filing, or credit any overpayment to Deposit Account No. 13-3402.

Respectfully submitted,



Anthony J. Zelano, Reg. No. 27,969
Attorney/Agent for Applicants

MILLEN, WHITE, ZELANO
& BRANIGAN, P.C.
Arlington Courthouse Plaza I
2200 Clarendon Blvd. Suite 1400
Arlington, Virginia 22201
Telephone: (703) 243-6333
Facsimile: (703) 243-6410

Attorney Docket No.: SCH-1922

Date: November 14, 2003

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 35 690.4

Anmeldetag: 31. Juli 2002

Anmelder/Inhaber: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin/DE

Bezeichnung: VEGFR-2 und VEGFR-3 inhibitorische
Anthranylamidpyridinamide

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 20. August 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag



Hintermeier



VEGFR-2 und VEGFR-3 inhibitorische Anthranylamidpyridinamide

Die Erfindung betrifft VEGFR-2 und VEGFR-3 inhibitorische Anthranylamidpyridinamide, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel zur
5 Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden sowie Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen.

Persistente Angiogenese kann die Ursache für verschiedene Erkrankungen wie Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma,
10 Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen und
15 Arteriosklerose sein oder zu einer Verschlimmerung dieser Erkrankungen führen.

Die persistente Angiogenese wird durch den Faktor VEGF über seinen Rezeptor induziert. Damit VEGF diese Wirkung entfalten kann ist es nötig, daß VEGF am Rezeptor bindet und eine Tyrosinphosphorylierung hervorgerufen
20 wird.

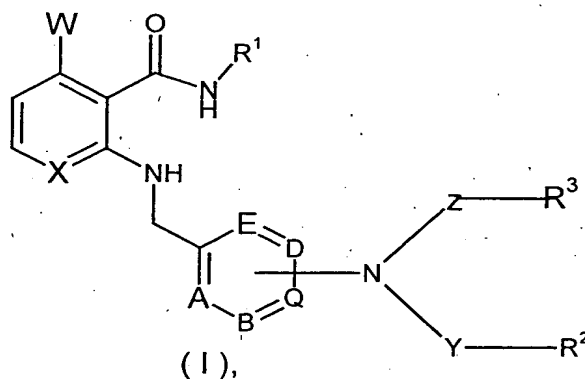
Eine direkte oder indirekte Inhibition des VEGF-Rezeptors (VEGF = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) kann zur Behandlung derartiger Erkrankungen und anderer VEGF-induzierter pathologischer Angiogenese und vaskularer
25 permeabler Bedingungen, wie Tumor-Vaskularisierung, verwendet werden. Beispielsweise ist bekannt, daß durch lösliche Rezeptoren und Antikörper gegen VEGF das Wachstum von Tumoren gehemmt werden kann.

Aus der WO 00/27819 sind Anthranylsäureamide bekannt, die als Arzneimittel
30 zur Behandlung von Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis,

diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, zum Einsatz kommen.

- 10 Die bekannten Verbindungen sind in den angegebenen Indikationen zwar allgemein wirksam, aber ihre Wirksamkeit geht in der Regel einher mit einer Toxizität und einer schlechteren Verträglichkeit des Medikaments.
- Es besteht daher ein Wunsch nach einerseits wirksameren und andererseits toxikologisch unbedenklicheren Verbindungen, die darüberhinaus auch noch
- 15 besser verträglich sein sollten.

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I,



20

in der

X für CH oder N steht,

W für Wasserstoff oder Fluor steht,

25 A, B, D,

- E und Q jeweils unabhängig voneinander für ein Stickstoff- oder Kohlenstoff-Atom stehen, wobei im Ring nur maximal zwei Stickstoffatome vorhanden sein können,
- 5 R¹ für Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₁₂-Alkyl, C₄-C₆-Alkenyl, Aralkyloxy, C₁-C₁₂-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-alkyl oder mit der Gruppe =O, -SO₂R⁶ oder -OR⁵ substituiert sein kann,
- Y und Z jeweils unabhängig voneinander für eine Bindung oder für die Gruppe CO, CS oder SO₂ stehen
- 10 R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe -CONR⁹R¹⁰, -SO²R⁶, -COR¹¹, -NR⁹R¹⁰ oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl oder mit der Gruppe -NR⁷R⁸, -OR⁵, C₁-C₆-Alkyl-OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁶ substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkenyl, Aryl oder Hetaryl stehen, oder
- 15 R², R³, Y und Z gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen 3-8 gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls weitere Heteroatome im Ring enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl oder mit der Gruppe =O, -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁶ substituiert sein kann,
- 20 R⁴ für C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl oder Hetaryl steht,
- 25 R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl oder Halo-C₃-C₆-Cycloalkyl steht,
- R⁶ für Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Halo-C₁-C₆-alkyl, Aryl oder Hetaryl, oder für die Gruppe -NR⁹R¹⁰ steht, wobei das Aryl oder Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen oder Halo-C₁-C₆-alkoxy substituiert sein kann,
- 30 R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₁₂-Alkyl stehen,

R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Aryl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder für die Gruppe -CONR⁷R⁸, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Aryl, Halogen oder C₁-C₁₂-Alkoxy substituiertes C₁-C₁₂-Alkyl stehen, wobei das Aryl selbst
5 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkoxy oder Halo-C₁-C₆-alkyl substituiert sein kann, oder einen 5-8-gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, und

R¹¹ für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl steht, wobei das Phenyl selbst ein- oder mehrfach,
10 gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Tautomeren und Salze die oben aufgeführten Nachteile überwinden.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindern eine Tyrosin-phosphorylierung bzw. stoppen die persistente Angiogenese und damit das Wachstum und ein Ausbreiten von Tumoren, wobei sie sich insbesondere durch eine geringere Inhibition von Isoformen des Cytochroms P 450 (2C9 und 2C19)
20 auszeichnen.

Die Medikation mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann daher auch ohne Rücksicht auf begleitend verabreichte Arzneimittel, die über diese Isoformen abgebaut werden, risikolos erfolgen.

25 Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl zu verstehen.

30 Unter Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie beispielsweise Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, Isobutyloxy, sek. Butyloxy, Pentyloxy, Isopentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy,

Octyloxy, Nonyloxy, Decyloxy, Undécyloxy oder Dodecyloxy zu verstehen.

Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkylringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder
5 Cyclodecyl, aber auch bicyclische Ringe oder tricyclische Ringe wie zum Beispiel Adamantanyl zu verstehen.

Die Cycloalkylreste können anstelle der Kohlenstoffatome ein oder mehrere Heteroatome, wie Sauerstoff, Schwefel und/ oder Stickstoff enthalten. Bevozugt
10 sind solche Heterocycloalkyle mit 3 bis 8 Ringatomen.

Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl oder Cyclodecenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den
15 Einfachbindungen erfolgen kann.

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

Unter Alkenyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkenyl-Rest zu
20 verstehen, der 2 - 6, bevorzugt 4 - 6 C-Atome enthält. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

25 Der Arylrest umfaßt jeweils 3 – 12 Kohlenstoffatome und kann jeweils benzokondensiert sein.

Beispielsweise seien genannt: Cyclopropenyl, Cyclopentadienyl, Phenyl, Tropyli, Cyclooctadienyl, Indenyl, Naphthyl, Azulenyl, Biphenyl, Fluorenyl, Anthracenyl etc.

30

Der Heteroarylrest umfaßt jeweils 3 - 16 Ringatome und kann anstelle des Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie

Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel im Ring enthalten, und kann mono-, bi- oder tricyclisch sein, und kann zusätzlich jeweils benzokondensiert sein.

Beispielsweise seien genannt:

- 5 Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isoindolyl, etc.; oder Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Chinolyl, Isochinolyl, etc.; oder
- 10 Azocinyl, Indolizinyll, Purinyl, etc. und Benzoderivate davon; oder Chinolinyll, Isochinolinyll, Cinnolinyll, Phthalazinyl, Chinazolinyll, Chinoxalinyll, Naphthyridinyll, Pteridinyll, Carbazolyl, Acridinyll, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxazinyl, Xanthenyl, Oxepinyll, etc.
- 15 Unter einem 3 bis 8 gliedrigen Ring in der Bedeutung von R^2 , R^3 , Y und Z, der gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildet wird, sind C_3 - C_8 -Cycloheteroalkyle und C_3 - C_8 -Heteroaryle zu verstehen.

- Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen
- 20 Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethylglukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

25

Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure u.a.

- 30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten auch die möglichen tautomeren Formen und umfassen die E- oder Z-Isomeren

oder, falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, auch die Racemate und Enantiomeren.

Als interessant haben sich solche Verbindungen der allgemeinen-Formel I

5 erwiesen, in der

X für CH steht,

W für Wasserstoff steht,

A, B, D,

E und Q als Ring gemeinsam für Pyridyl steht,

10 R¹ für Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₄-C₆-Alkenyl, Aralkyloxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-alkyl oder mit der Gruppe =O, -SO₂R⁶ oder -OR⁵ substituiert sein kann,

Y und Z jeweils unabhängig voneinander für eine Bindung stehen,

15 R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe -CONR⁹R¹⁰, -SO²R⁶, -COR¹¹, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl oder mit der Gruppe -NR⁷R⁸, -OR⁵, C₁-C₆-Alkyl-OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁶ substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkenyl, Aryl oder Hetaryl stehen, oder

20 R², R³, Y

und Z gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen 3-8 gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls weitere Heteroatome im Ring enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder

25

verschieden mit C₁-C₆-Alkyl oder mit der Gruppe =O substituiert sein kann,

R⁴ für C₁-C₆-Alkyl, Aryl oder Hetaryl steht,

R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder Halo-C₃-C₆-Cycloalkyl steht,

30

R⁶ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Aryl oder Hetaryl steht, wobei das Aryl oder Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein-

oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen oder Halo-C₁-C₆-alkoxy substituiert sein kann, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Aryl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder für die Gruppe -CONR⁷R⁸, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Aryl, Halogen oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes C₁-C₆-Alkyl stehen, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkoxy oder Halo-C₁-C₆-alkyl substituiert sein kann, und für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl steht, wobei das Phenyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Tautomeren und Salze.

15

Von besonderem Interesse sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

X für CH steht,
 20 W für Wasserstoff steht,
 A, B, D,
 E und Q als Ring gemeinsam für Pyridyl steht,
 R¹ für Phenyl, Chinoliny, Isochinoliny oder Indazolyl steht, welches
 25 Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-alkyl substituiert sein kann,
 Y und Z jeweils unabhängig voneinander für eine Bindung stehen,
 R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe
 30 -CONR⁹R¹⁰, -SO₂R⁶, -COR¹¹, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe -NR⁷R⁸ oder -OR⁵ substituiertes C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl stehen, oder

R², R³, Y

und Z gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen 3-8 gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls weitere Heteroatome im Ring enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_6 -Alkyl oder mit der Gruppe $=O$ substituiert sein kann,

R^5 für Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl steht,

R^6 für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, Halo- C_1-C_6 -Alkyl, Phenyl, Thiophenyl oder Pyridyl steht, wobei das Phenyl, Thiophenyl und Pyridyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Halogen oder Halo- C_1-C_6 -Alkoxy substituiert sein kann,

R^7 und R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl stehen,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl, Biphenyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, Naphthyl oder für die Gruppe $-CON^7R^8$ oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Phenyl, Halogen oder C_1-C_6 -Alkoxy substituiertes C_1-C_6 -Alkyl stehen, wobei das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_6 -Alkoxy oder Halo- C_1-C_6 -alkyl substituiert sein kann, und

R^{11} für C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, C_3-C_8 -Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl steht, wobei das Phenyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_6 -Alkyl substituiert sein kann, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Tautomeren und Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie deren physiologisch verträglichen Salze verhindern eine Tyrosinphosphorylierung bzw. stoppen die persistente Angiogenese und damit das Wachstum und ein Ausbreiten von Tumoren, wobei sie sich insbesondere durch eine geringere Inhibition von Isoformen des Cytochroms P 450 (2C9 und 2C19) auszeichnen. Die Medikation mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann daher auch ohne Rücksicht auf

begleitend verabreichte Arzneimittel, die über diese Isoformen abgebaut werden, risikolos erfolgen.

5 Die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind auf Grund ihrer inhibitorischen Aktivität in Bezug auf Phosphorylierung des VEGF-Rezeptors als Arzneimittel verwendbar. Auf Grund ihres Wirkprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die durch eine persistente Angiogenese hervorgerufen oder
10 gefördert werden.

Da die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT identifiziert werden, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von solchen Krankheiten, die durch die über den VEGF-Rezeptor ausgelöste
15 persistente Angiogenese oder eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervorgerufen oder gefördert werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und
20 FLT.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel zur Behandlung von Tumoren bzw. deren Verwendung.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder alleine oder in Formulierung als Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische
30 Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose,

mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B.

5 Stents, als Immunsuppressiva, zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis zum Einsatz kommen.

Bei der Behandlung von Verletzungen des Nervengewebes kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen eine schnelle Narbenbildung an den

10 Verletzungsstellen verhindert werden, d. h. es wird verhindert, daß die Narbenbildung eintritt, bevor die Axone wieder Verbindung miteinander aufnehmen. Damit würde eine Rekonstruktion der Nervenverbindungen erleichtert.

15 Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

Die Lymphangiogenese spielt eine wichtige Rolle bei der lymphogenen

20 Metastasierung (Karpanen, T. et al., Cancere Res. 2001 Mar 1, 61(5): 1786-90, Veikkola T. et al., EMBO J. 2001, Mar 15; 20 (6): 1223-31).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen nun ebenfalls hervorragende Wirkung als VEGFR Kinase 3 - Inhibitoren und eignen sich daher auch als

25 wirksame Inhibitoren der Lymphangiogenese.

Durch eine Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen wird nicht nur eine Reduzierung der Größenentwicklung von Metastasen, sondern auch eine Verringerung der Anzahl der Metastasen erreicht.

Derartige Arzneimittel, deren Formulierungen und Verwendungen sind ebenfalls

30 Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Erfindung betrifft somit ferner die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als, bzw. zur Behandlung von Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, 5 Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, 10 wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, als Unterstützung bei der 15 narbenfreien Wundheilung, bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.

Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

20

Zur Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie 25 zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten 30 sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

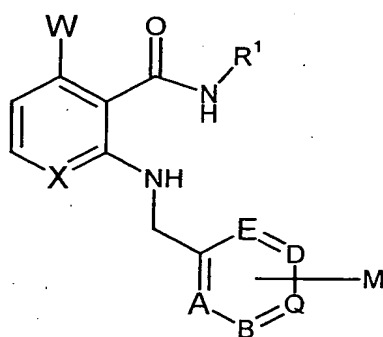
- 5 Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

- 10 Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff oder bei Bedarf ein oder mehrere Geschmacksstoffe beigelegt ist.

- 15 Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

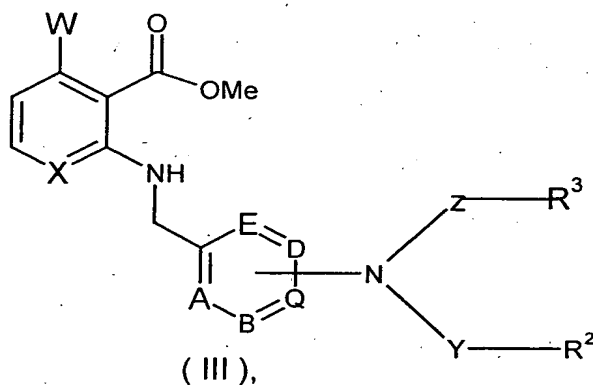
20 Die oben beschriebenen Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- 25 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der allgemeinen Formel I dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



(II),

in der A, B, D, E, Q, W, X und R¹ die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und M für Halogen steht, zunächst in ein Amin überführt und anschliessend acyliert, sulfonyliert, in einen Harnstoff überführt, gegebenenfalls cyclisiert oder M durch eine N(Z-R³)Y-R²-Gruppe substituiert, oder eine Verbindung III in der A, B, D, E, Q, W, X, R², R³, Y und Z die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben zunächst verseift und dann in das Amid überführt.



(III),

Die Amidbildung erfolgt nach literaturbekannten Methoden.

Zur Amidbildung kann man von einem entsprechenden Ester ausgehen. Der Ester wird nach J. Org. Chem. 1995, 8414 mit Aluminiumtrimethyl und dem entsprechenden Amin in Lösungsmitteln wie Toluol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umgesetzt. Enthält das Molekül zwei Estergruppen, werden beide in das gleiche Amid überführt. Statt Aluminiumtrimethyl kann man auch Natriumhexamethyldisilazid verwenden.

- Zur Amidbildung stehen aber auch alle aus der Peptidchemie bekannten Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise kann die entsprechende Säure in aprotischen polaren Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid über eine aktiviertes Säurederivat, zum Beispiel erhältlich mit Hydroxybenzotriazol und einem Carbodiimid wie zum Beispiel Diisopropylcarbodiimid, bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 80°C mit dem Amin umgesetzt werden. Man kann die Reaktion zwischen Carbonsäure und Amin aber auch durch Aktivierungsreagenzien wie HATU (N-Dimethylamino-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pyridin-1-ylmethylen]-N-methylmethanaminium hexafluorophosphat-N-oxid) herbeiführen, wobei polare aprotische Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid sich für die Reaktion eignen. Der Zusatz einer Base wie N-Methylmorpholin ist nötig. Die Reaktion läuft bei Temperaturen von 0-100°C ab, wobei vorzugsweise bei Raumtemperatur gearbeitet wird. Für die Amidbildung kann auch das Verfahren über das Säurehalogenid, das gemischte Säureanhydrid, Imidazolid oder Azid eingesetzt werden. Ein vorheriger Schutz einer zusätzlichen Aminogruppe beispielsweise als Amid ist nicht in allen Fällen erforderlich, kann die Reaktion aber günstig beeinflussen. Im Fall von Bissäurechloriden können cyclische Verbindungen entstehen. Auch bei Halogensäurehalogeniden können cyclische Verbindungen entstehen. Der Ringschluss wird dann gegebenenfalls durch Zufügen einer starken Base, wie zum Beispiel Natriumalkoholaten, vollzogen. Analoges gilt für die Sulfonsäurehalogenide, wobei auch Doppelsulfonierungen eintreten können.
- Die Harnstoffe erzeugt man aus Aminoverbindungen durch Umsetzung mit Isocyanaten. Inerte Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder auch Dimethylformamid bei Temperaturen von Raumtemperatur bis 100°C, vorzugsweise bei 60°C. Druck ist für die Reaktion günstig.
- Die Umsetzung von Halogenpyridinen mit Amidn erfolgt unter Katalyse, beispielsweise durch Palladium- oder Kupferkatalyse. Im Kupferfall (Literatur, s. Synlett. 2002, 427) werden Lösungsmittel wie Dioxan oder Dimethylformamid

11.11.02

1

bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise 120°C benutzt. Als Base benutzt man Kaliumphosphat oder auch Cäsiumkarbonat.

Etylendiamin ist zur Komplexierung des als Katalysator verwendeten

Kupfer(I)jodids nötig. Eine Anwendung von Druck ist nicht schädlich. Bei

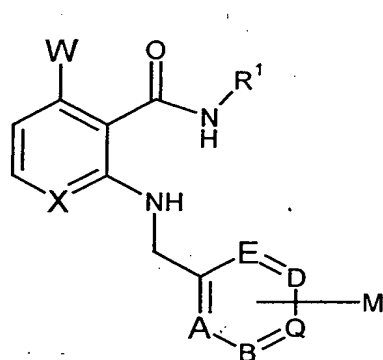
- 5 Palladiumkatalyse kann man sowohl Palladium (II)-Salze wie Palladium(II)acetat als auch Palladium(0) komplexe wie Palladium(0)₂dibenzylidenacetone₃ (Literatur s. JACS 2002, 6043, THL 1999, 2035, Org. Lett 2001, 2539, THL 2001, 4381

oder THL 2001, 3681). Als Lösungsmittel werden Toluol, Dioxan oder

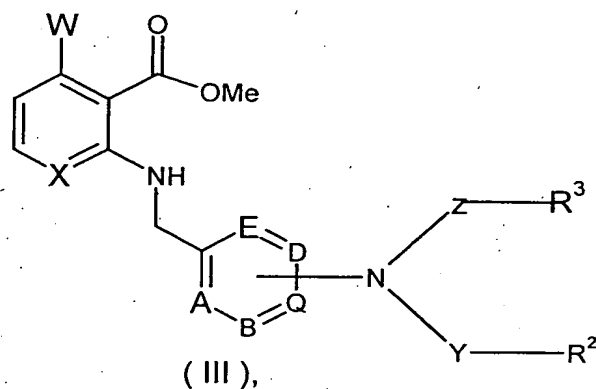
- 10 Dimethylformamid bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise um 100°C benutzt. Als Co-Ligand werden BINAP, DPPF oder Xanthphos benutzt. Es ist auch eine Base nötig. Dafür greift man auf Cäsiumkarbonat, Kaliumphosphat oder auch Natrium-t-butylat. Diese Teile können verschieden kombiniert werden.

- 15 Die Herstellung der Pyridinamine aus den entsprechenden 2-Halopyridinen erfolgt in Lösungsmitteln wie Pyridin oder in protischen polaren Lösungsmitteln wie Ethylenglykol bei Temperaturen bis 200°C. Eine Katalyse durch Kupfer(I)-Salze kann für die Reaktion förderlich sein. Die Anwendung von Druck ist im Fall der Umsetzung von niedrig siedenden Aminen zwingend nötig, kann aber
- 20 auch bei den übrigen Aminen vorteilhaft angewandt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III,



(II),



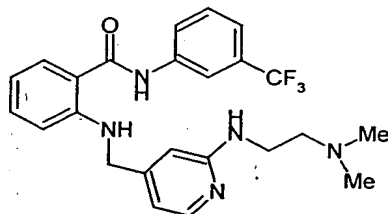
in denen A, B, D, E, Q, W, X, R¹, R², R³, Y und Z die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und M für Halogen steht, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar und sind somit ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

Beispiel 1.0

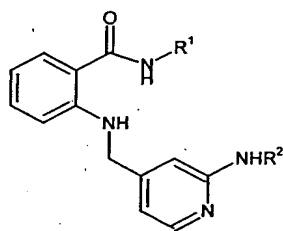
Herstellung von 2-[[2-(2-Dimethylamino-ethylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid



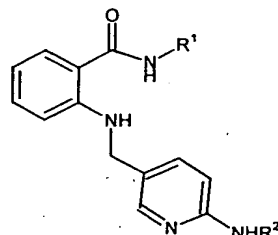
90 mg (0,2 mMol) 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid werden in 3 ml Pyridin gelöst und mit 1 ml N,N-Dimethyl-aminoethylamin versetzt und in einem Druckgefäß 5 Stunden auf 200 °C Badtemperatur erhitzt. Nach Abkühlen wird eingeeengt und man erhält 90 mg 2-[[2-(2-Dimethylamino-ethylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid.

Schmelzpunkt: 100°C

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



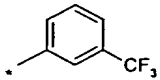
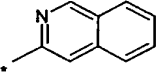
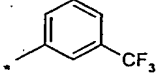
Typ A



Typ B

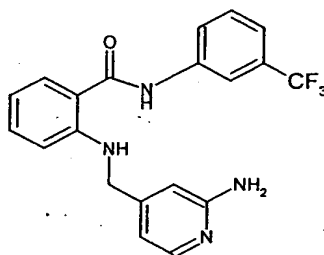
5

Bsp.- Nr.	Typ	R ²	R ¹	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
1.1	A	-(CH ₂) ₂ -OH		430,5	
1.2	A	-(CH ₂) ₂ -OH		413,5	130-132
1.3	A	-(CH ₂) ₃ OH		444,5	148
1.4	A	-(CH ₂) ₄ OH		458,5	124
1.5	A	-(CH ₂) ₅ OH		472,5	70
1.6	A	-(CH ₂) ₂ OMe		444,5	
1.7	A	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂		457,5	
1.8	A			444,5	80
1.9	A			444,5	65
1.10	A			444,5	81

Bsp.- Nr.	Typ	R ²	R ¹	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
1.11	A	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$		471,5	68
1.12	B	$-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$		413,5	Harz
1.13	A	Phenyl		462,5	

Beispiel 2.0

Herstellung von 2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid



8,747g (19,4 mMol) 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid werden mit 175 mg Kupfer-(I)-oxyd in 150 ml Ethandiol 23 Stunden unter 10 bar Ammoniakdruck auf 80 °C im Autoklaven erwärmt. Nach
10 Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand über Kieselgel mit einem Gradienten von Essigester:Ethanol=100:0 bis 0:100 als Elutionsmittel gereinigt. Man erhält 4,15 g (51 % der Theorie) an 2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid vom Schmelzpunkt 64°C.

15. In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

Beispiel 2.1

2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-isochinolin-3-yl-benzamid

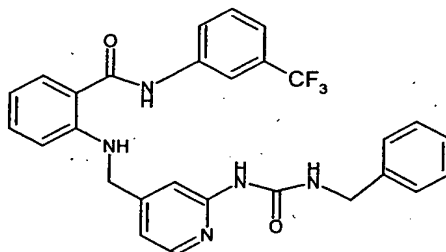
20 Schmelzpunkt: 202°C

Beispiel 2.2

2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]- N-(1H-indazol-5-yl)-benzamid

25

MS: m/e 358

Beispiel 3.0**Herstellung von 2-[[2-(3-Benzyl-ureido)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid**

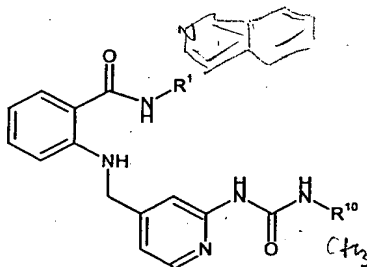
5

100 mg (0,26 mMol) an 2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid werden in 2,5 ml Methylenchlorid mit 37,9 mg (0,29 mMol) Benzylisocyanat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen wird der Rückstand chromatographiert. Man erhält

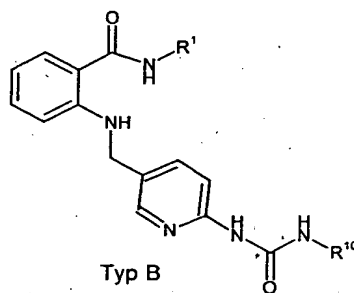
66 mg (49% der Theorie) an 2-[[2-(3-Benzyl-ureido)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid vom Schmelzpunkt 153 °C.

10

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



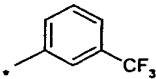
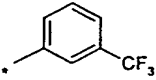
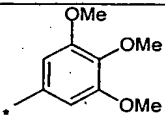
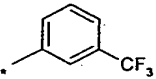
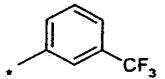
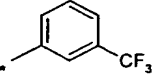
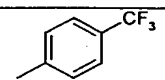
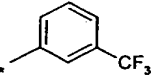
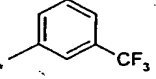
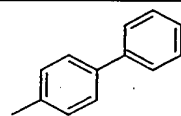
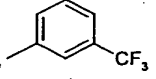
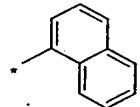
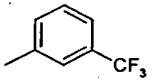
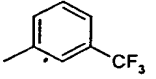
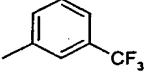
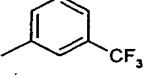
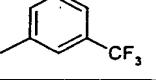

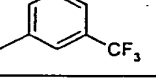
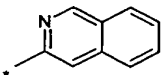
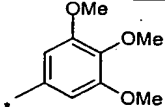
Typ A

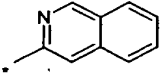
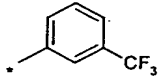
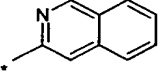
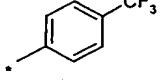
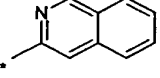
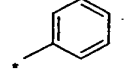
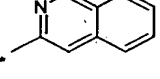
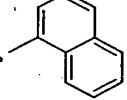
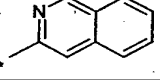
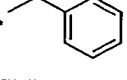
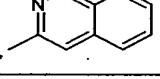
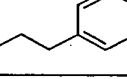
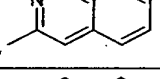
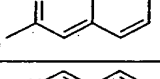
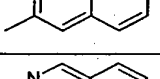
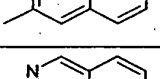
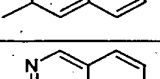
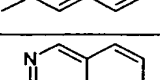

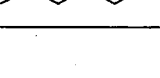


Typ B

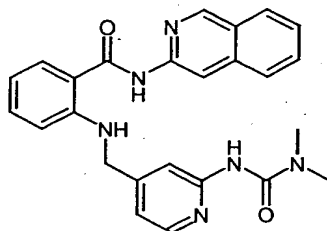
15

Beispiel Nr.	Typ	R¹	R¹⁰	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
3.1	A		Phenyl	505,5	185
3.2	A		Ph (CH₂)₂-	533,5	76

Beispiel Nr.	Typ	R ¹	R ¹⁰	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
3.3	A		n-Butyl	485,5	84
3.4	A			595,5	206
3.5	A			573,5	186
3.6	A			573,5	211
3.7	A		Ethyl	457,5	154
3.8	A			581,6	195
3.9	A			555,5	180
3.10	A		-CH ₃	443,4	159
3.11	A		-CH ₂ CH ₂ Cl	491,9	157
3.12	A		n-Propyl	471,5	80
3.13	A		i-Propyl	471,5	96
3.14	A			497,5	103
3.15	A		-CONH ₂	472,4	190
3.16	A			578,6	213

Beispiel Nr.	Typ	R ¹	R ¹⁰	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
3.17	A			556,5	203
3.18	A			556,5	165
3.19	A			488,5	198
3.20	A			538,6	213
3.21	A			502,6	185
3.22	A			516,6	171
3.23	A		-CH ₂ CH ₂ Cl	474,9	195
3.24	A		-CH ₃	426,5	225
3.25	A		n-Propyl	454,5	
3.26	A		i-Propyl	454,5	
3.27	A		Ethyl	440,5	
3.28	A			480,6	205
3.29	A		-CONH ₂	455,5	129

Die Beispiele 3.15 und 3.29 wurden analog zu Beispiel 3.0 unter Verwendung von Trimethylsilylisocyanat hergestellt.

Beispiel 3.30**Herstellung von 2-[[2-(3,3-Dimethyl-ureido)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-isochinoliny)-benzamid**

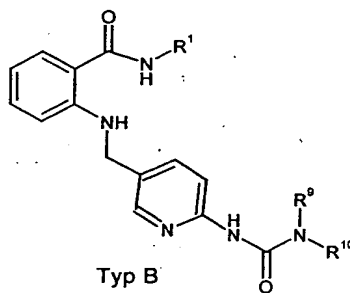
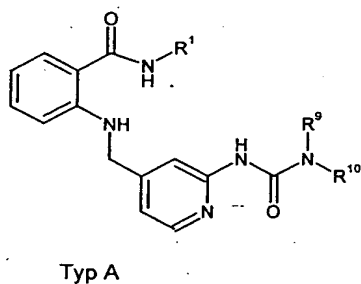
5 100 mg (0,23 mMol) 2-[(2-Brompyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-isochinoliny)-benzamid werden in 2 ml Dioxan mit 89 mg (0,28 mMol) Cäsiumkarbonat, 61 mg (0,69 mMol) N,N-Dimethylharnstoff, 4,7 mg (0,0046 mMol) Dipalladium-tri

10 benzyldenacetone und 7,9 mg (0,014 mMol) Xanthphos unter Schutzgas und Feuchtigkeitsausschluss 9 Stunden auf 100 °C Badtemperatur erwärmt. Es wird dann mit 20 ml Methylenchlorid versetzt, abgesaugt und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 24 mg (24 % der Theorie) 2-[[2-(3,3-Dimethyl-ureido)-pyridin-4-yl-

15

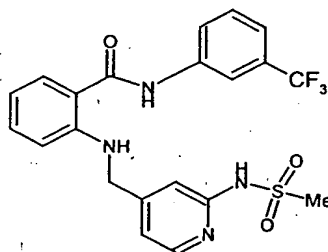
(MS (CI): 441 (M⁺+H))

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



5

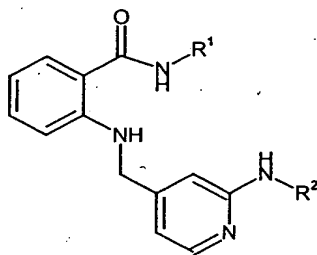
Beispiel Nr.	Typ	R ¹	R ⁹	R ¹⁰	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
3.31	A		H	H	412,5	222
3.32	A		H	H	429,4	

Beispiel 4.0**Herstellung von 2-[(2-Methansulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid**

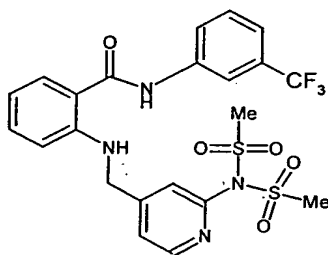
5

90 mg (0,2 mMol) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid und 23 mg (0,24 mMol) Methansulfonsäureamid werden in 5 ml Dioxan vorgelegt und nacheinander mit 4 mg (0,02 mMol) Kupfer-(I)-jodid ,
10 85 mg (0,4 mMol) Kaliumphosphat und 2 mg (0,02 mMol) Ethylendiamin versetzt. Nach 1 Stunde Rühren bei 120 °C Badtemperatur wird mit 20 ml Wasser verdünnt und eingengt. Es wird dann mit Ammoniak alkalisch gestellt und dreimal mit je 25 ml Essigester ausgeschüttelt. Die gesammelte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingengt. Der
15 Rückstand wird mit Essigester und wenig Hexan kristallin gerührt und abgesaugt. Man erhält 24 mg (26 % der Theorie) an 2-[(2-Methanesulfonyl-amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid vom Schmelzpunkt 214,5°C.

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:



Beispiel Nr.	R¹	R²	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
4.1			526,54	259,2
4.2			541,55	>300
4.3			610,53	248,6
4.4		-SO₂CF₃	518,44	238,9
4.5		-SO₂CH₃	447,52	m/e: 447
4.6			562,52	252,5
4.7			598,64	231
4.8			567,01	255,2
4.9			550,06	

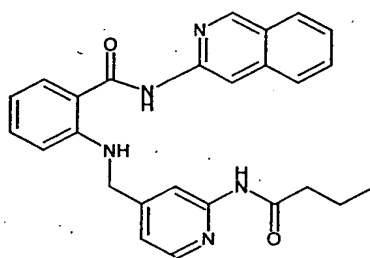
Beispiel 5.0**Herstellung von 2-[(2-Bismethansulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-
5 N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid**

193 mg (0,5 mMol) 2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid werden in 3 ml Dichlormethan mit 69 mg (0,6 mMol) Methansulfonsäurechlorid und 61 mg (0,6 mMol) Triethylamin versetzt und 1,5 Stunden zusammen bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird einmal mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über eine Flash-Chromatographie (5 g Isolulte) mit einem Gradienten von Cyclohexan: Essigester=100:0 bis 50:50 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 80 mg (30 % der Theorie) an 2-[(2-Bismethanesulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid als Harz.

(MS: m/e 542).

Beispiel 6.0**Herstellung von 2-[(2-Butyrylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-isochinoliny)-benzamid**

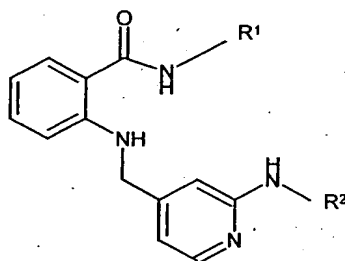
5



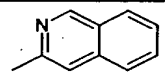
100 mg (0,23 mMol) 2-[(2-Brompyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-isochinoliny)-benzamid werden in 1 ml Dioxan mit 89 mg (0,28 mMol) Cäsiumkarbonat, 24 mg (0,69 mMol) Butyramid, 4,7 mg (0,0046 mMol) Dipalladium-tri benzyldenaceton und 7,9 mg (0,014 mMol) Xanthphos und unter Schutzgas und Feuchtigkeitsausschluss 25 Stunden auf 90 °C Badtemperatur erwärmt. Es wird dann mit 20 ml Methylenchlorid versetzt, abgesaugt und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel zunächst mit Hexan, dann mit 15 Hexan:Essigester=8:2 und dann mit Hexan:Essigester=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 45 mg (42 % der Theorie) an 2-[(2-Butyrylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-isochinoliny)-benzamid vom Schmelzpunkt 173 °C.

20

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:



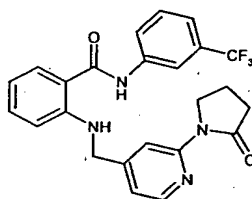
Beispiel Nr.	R ¹	R ²	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
6.1		-CON-Prop	456,47	168
6.2		-COMe	411,46	220
6.3		-COEt	425,49	183
6.4		-CON-Bu	453,54	167
6.5			437,50	218
6.6			549,63	212
6.7			453,54	112
6.8			529,64	219
6.9			523,59	215
6.10		-COt-Bu	453,54	91
6.11			546,59	111

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
6.12		-COOEt	441,50	185

5

Beispiel 7.0

Herstellung von 2-{[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino}-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid



10

15

20

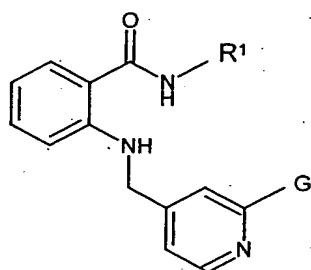
156 mg (0,5 mMol) 2-{[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino}-benzoesäure werden in 5 ml Dimethylformamid mit 0,12ml (1mMol) 3-Aminobenzotrifluorid, 228 mg (0,6 mMol) HATU (N-Dimethylamino-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pyridin-1-ylmethylen]-N-methylmethan ammoniumhexafluorophosphat-N-oxid) und 0,14 ml N-Methylmorpholin versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Essigester verdünnt und nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogenkarbonatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Isolute mit als Laufmittel chromatographiert. Man erhält 95 mg (42% der Theorie) an 2-{[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino}-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid.

(MS: m/e 454)

25

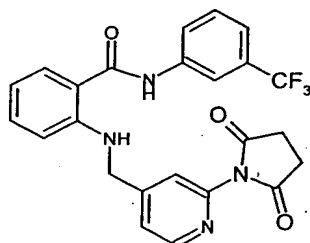
Beispiel 10.0

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:



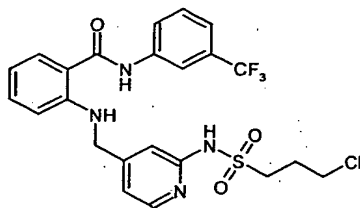
R², R³, Y und Z = G

Beispiel Nr.	R¹	G	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
7.1			439,5	189°C
7.2			455,4	m/e 455
7.3			469,5	209
7.4			438,5	154
7.5			435,5	217,3

Beispiel 8.0**Herstellung von 2-[[2-(2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid**

193 mg (0,5 mMol) an 2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid werden in 20 ml Dichlormethan mit 0,21ml (1,5 mMol) Triethylamin versetzt und bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 93 mg (0,6 mMol) Bernsteinsäuredichlorid in 3 ml Methylenchlorid versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird mit Methylenchlorid verdünnt und nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogenkarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Anschliessend wird die organische Phase getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Isolute (Fa. Separtis) mit einem Gradienten von Methylenchlorid:Ethanol= 100:0 bis 95:5 chromatographiert. Man erhält 120mg (51% der Theorie) an 2-[[2-(2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid.

(MS: m/e 468)

Beispiel 9.0**Herstellung von 2-[(2-(3-Chlorpropansulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid**

5

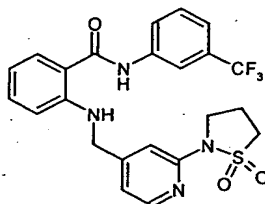
135 mg (0,35 mMol) 2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid werden in 10 ml Dichlormethan mit 62 mg (0,35 mMol) 3-Chlorpropansulfonsäurechlorid und 49 μ l (0,35 mmol) Triethylamin versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über eine Flash-Chromatographie (5 g Isolute) mit einem Gradienten von Dichlormethan: Ethanol=100:0 bis 90:10 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 67 mg (36 % der Theorie) an 2-[(2-(3-Chlorpropansulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid.

15

(MS (CI): 491 (100 %, $M^+ + H - HCl$))

Beispiel 10.0

Herstellung von 2-[[2-(1,1-Dioxo-1 λ^6 -isothiazolidin-2-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid



58 mg (0,11 mMol) 2-[(2-(3-Chlorpropansulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid werden in 5 ml Ethanol suspendiert und mit 5 mg Natriumhydrid (55 % in Mineralöl) versetzt. Die Mischung wird 1 Stunde am Rückfluss erhitzt, mit 10 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Natriumsulfat gesättigt und durch Rühren mit Ethylacetat über Nacht nochmals extrahiert. Nach dem Einengen der vereinigten Extrakte erhält man 50 mg (93 % der Theorie) 2-[[2-(1,1-Dioxo-1 λ^6 -isothiazolidin-2-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid.

(MS (CI): 491 (100 %, M⁺+H))

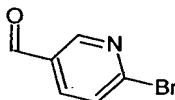
Herstellung der Zwischenverbindungen

Beispiel A

- 5 Soweit die Herstellung der Zwischenverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

Stufe 1

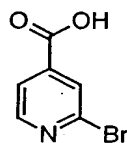
- 10 a) Herstellung von 2-Brompyridin-5-carbaldehyd



wird nach F.J.Romero-Salguerra et al. THL 40,859 (1999) hergestellt.

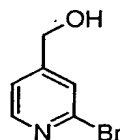
15

- b) Herstellung von 2-Brom-isonicotinsäure



- 20 160 g (0,93 mol) 2-Brom-4-methyl-pyridin werden zu 152 g (0,96 mol) Kaliumpermanganat in 4 l Wasser zugetropft. Anschließend wird eine Stunde unter Rückfluss gerührt, bevor noch einmal 152 g (0,96 mol) Kaliumpermanganat zugegeben werden. Nach zwei weiteren Stunden des Nachrührens unter Rückfluss wird heiß über Celite abgesaugt und mit Wasser
25 gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird auf die Hälfte eingeeengt und mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und bei 70 °C im Vakuum getrocknet. Es fallen 56,5 g weißes Festprodukt an.

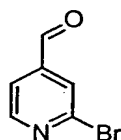
Herstellung von 2-Brom-4-hydroxymethyl-pyridin



- 5 Zu 56,5 g (280 mmol) 2-Brom-isonicotinsäure in 1,2 l THF werden 30,2 ml (295 mmol) Triethylamin zugegeben. Anschließend wird auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und tropfenweise mit 38,2 ml (295 mmol) Chlorameisensäureisobutylester versetzt. Nachdem eine Stunde bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ nachgerührt worden ist, wird auf $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und tropfenweise mit 590 ml (590 mmol) LiAlH_4 -Lösung (1M in THF) versetzt. Nach einer Stunde des Nachrührens bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ lässt man auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ kommen. Es werden 600 ml 50 % Essigsäure zugegeben. Über Nacht wird bei Raumtemperatur gerührt. Die unlöslichen Bestandteile werden abgesaugt, und das Filtrat wird eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Hexan und Hexan/Essigester 1:1 gereinigt. Es fallen 28,0 g weißes erstarrendes Öl an.

15

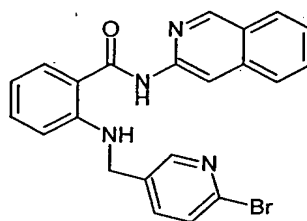
Herstellung von 2-Brom-4-formyl-pyridin:



- 20 Zu 28,0 g (148,9 mmol) 2-Brom-4-hydroxymethyl-pyridin in 500 ml Dichlormethan werden 149 g (1714 mmol) Braunstein in 6 Stunden zudosiert. Anschließend wird 48 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Es wird über Celite abgesaugt und eingeeengt. Es fallen 16,4 g erstarrendes weißes Öl an.
- 25 2-Brom-4-formyl-pyridin kann auch nach THL 42, 6815 (2001) aus 2-Brom-4-Picolin in 2 Stufen hergestellt werden.

Stufe 2

Herstellung von 2-[(6-Brom-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-*N*-isochinolin-3-yl-
5 benzamid



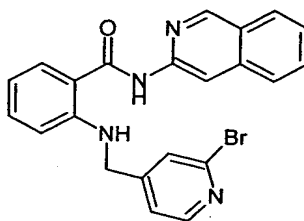
3,46 g (13,17 mMol) 2-Amino-*N*-isochinolin-3-yl-benzamid werden in 50 ml
Methanol vorgelegt, mit 1,5 ml Eisessig sowie 2,45 g (13,17 mMol) 2-
Brompyridin-5-carbaldehyd versetzt und für 24 Stunden unter Argon und
10 Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird mit
828 mg (13,17 mMol) Natriumcyanoborhydrid versetzt und weitere 24 Stunden
bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen unter Vakuum wird der Rückstand
in verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen und abgesaugt.
Der erhaltene Rückstand wird in wenig Essigester ausgerührt und nochmals
15 abgesaugt. Der dabei erhaltene Rückstand wird über Kieselgel mit
Hexan:Essigester=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 3,27 g
(57 % der Theorie) 2-[(6-Bromo-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-*N*-isochinolin-3-yl-
benzamid.

20

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

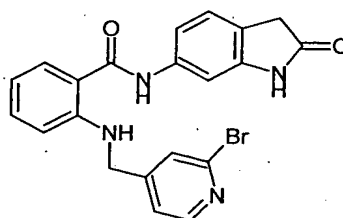
25 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-isochinolin-3-yl-benzamid

0310700



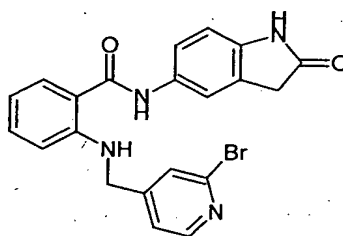
2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-benzamid

5

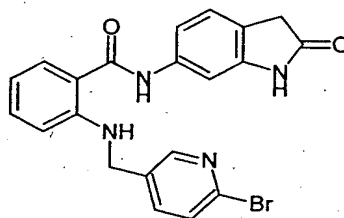


2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-benzamid

10

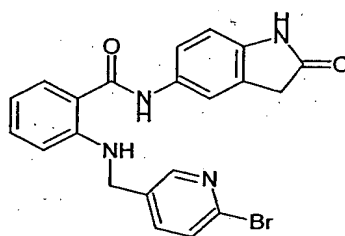


2-[(6-Brom-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl)-benzamid



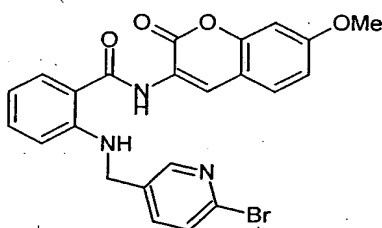
5

2-[(6-Brom-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-benzamid



10

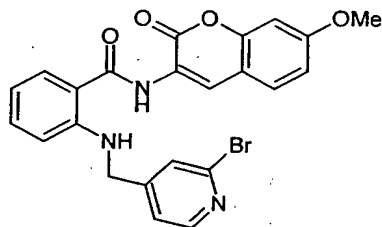
2-[(6-Brom-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-*N*-(7-methoxy-2-oxo-2*H*-chromen-3-yl)-benzamid



15

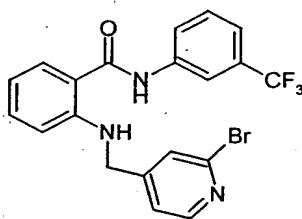
20

2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-benzamid



5.

2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid

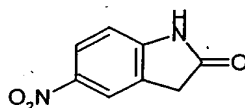


10

Beispiel B

Herstellung von 5-Nitro-1,3-dihydro-indol-2-on

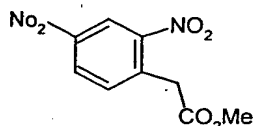
15



5-Nitro-1,3-dihydro-indol-2-on wird nach R.T. Courts, J.Org.Chem. 48, 3747,(1970) hergestellt.

Herstellung von 6-Nitro-1,3-dihydro-indol-2-on

Herstellung von 2,4-Dinitrophenylessigsäuremethylester



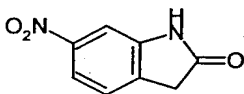
5

22,6 g (100 mMol) 2,4-Dinitrophenylessigsäure werden in einer Mischung von 200 ml Methanol und 830 ml Toluol gelöst und bei Raumtemperatur mit 83 ml Trimethylsilyldiazomethan (2 mol in Toluol; 166 mMol) versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen zur Trockene und Trocknen bei 70 °C am Vakuum erhält man 24 g (100 % der Theorie) an 2,4-Dinitrophenylessigsäuremethylester.

10

Herstellung von 6-Nitro-1,3-dihydro-indol-2-on.

15



20 g (83 mMol) an 2,4-Dinitrophenylessigsäuremethylester werden in 400 ml Eisessig mit 2,1 g Palladium/ Kohle (10 %) unter 20 bar Wasserstoff 1,5 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wird eingeeengt und scharf über festem Kaliumhydroxid im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird über Kieselgel mit einem Gradienten aus Methylenchlorid:Ethanol=97,5:2,5 bis 90:10 als Elutionsmittel chromatographiert. Nach Umkristallisation aus Essigester erhält man 4 g (30% der Theorie) 6-Nitro-1,3-dihydro-indol-2-on vom Schmelzpunkt 206°C.

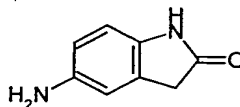
20

25

Stufe 2

Herstellung von 5-Amino-1,3-dihydro-indol-2-on

5

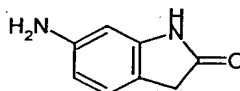


10

356 mg 5-Nitro-1,3-dihydro-indol-2-on werden in 30ml Tetrahydrofuran:Ethanol=1:1 mit 400 mg Palladium auf Kohle (10 %) bei Raumtemperatur und Normaldruck 1 Stunden hydriert. Nach Absaugen vom Katalysator über Kieselgur und Einengen erhält man 320mg (100 % der Theorie) an 5-Amino-1,3-dihydro-indol-2-on.

15

Herstellung von 6-Amino-1,3-dihydro-indol-2-on

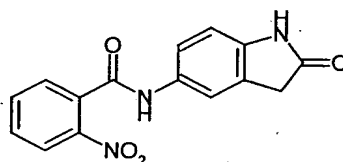


In analoger Verfahrensweise wird aus der entsprechenden Nitroverbindung 6-Amino-1,3-dihydro-indol-2-on hergestellt.

Stufe 3

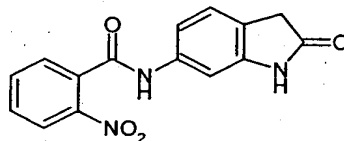
Herstellung von 2-Nitro-*N*-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-benzamid

5



In 1 ml Dimethylacetamid werden 320 mg 5-Amino-1,3-dihydro-indol-2-on gelöst und tropfenweise mit 371 mg (2 mMol) 2-Nitrobenzoylchlorid versetzt, wobei eine leichte Erwärmung eintritt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in Essigester und Wasser aufgenommen. Das Absaugen eines unlöslichen Feststoffs gibt 130 mg (21,9 % der Theorie) 2-Nitro-*N*-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-benzamid. Nach Ausschütteln wird die organische Phase gewaschen, filtriert und eingeeengt und man erhält nochmals 400 mg (67 % der Theorie) 2-Nitro-*N*-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-benzamid vom Schmelzpunkt 265°C.

20

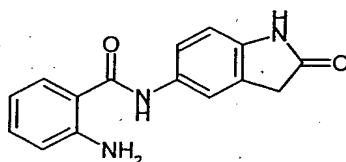
Herstellung von 2-Nitro-*N*-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl)-benzamid

In analoger Verfahrensweise wird 2-Nitro-*N*-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl)-benzamid vom Schmelzpunkt >300 °C hergestellt.

Stufe 4

Herstellung von 2-Amino-N-(indol-2-on-5-yl)benzoesäureamid

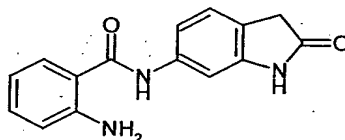
5



In analoger Verfahrensweise zu Stufe 2 wird auch 2-Amino-N-(indol-2-on-5-yl)benzoesäureamid vom Schmelzpunkt 219 °C hergestellt

10

Herstellung von 2-Amino-N-(indol-2-on-6-yl)benzoesäureamid



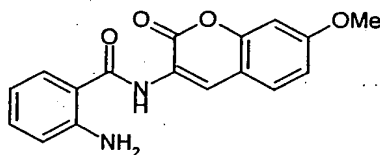
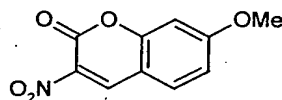
15

In analoger Verfahrensweise zur Stufe 2 des obigen Beispiels wird auch 2-Amino-N-(indol-2-on-6-yl)benzoesäureamid vom Schmelzpunkt 230 °C hergestellt

20

Beispiel C**Herstellung von 2-Amino-N-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-benzamid**

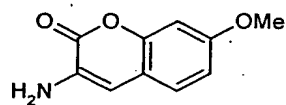
5

**Stufe 1****10 Herstellung von 3-Nitro-7-methoxy-chromen-2-on**

13 g (85,4 mMol) 2-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd werden in 300 ml Toluol mit
15 9,8 g (102,5 mMol) n-Propylaminhydrochlorid und 11,5 ml (102,5 mMol)
Nitroessigsäureethylester 15 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Es werden
dann nochmals 3 ml Nitroessigsäureethylester zugegeben und weitere 5
Stunden am Wasserabscheider gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit
Essigester verdünnt und mit Wasser ausgeschüttelt. Die Essigesterphase wird
20 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit
Methylenchlorid als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 6,14 g (33%
der Theorie) 3-Nitro-7-methoxy-chromen-2-on.

Stufe 2

Herstellung von 3-Amino-7-methoxy-chromen-2-on



5

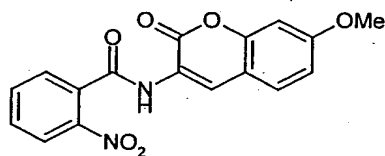
In analoger Verfahrensweise zu Stufe 2 aus Beispiel B wird aus 3-Nitro-7-methoxy-chromen-2-on in Ethanol 3-Amino-7-methoxy-chromen-2-on hergestellt.

10

Stufe 3

Herstellung von 2-Nitro-N-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-benzamid

15



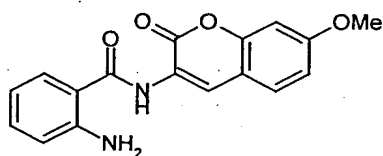
In analoger Verfahrensweise zu Stufe 3 aus Beispiel B wird aus 2-Nitrobenzoylchlorid und 3-Amino-7-methoxy-chromen-2-on hergestellt.

20

Stufe 4

Herstellung von 2-Amino-N-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-benzamid

5

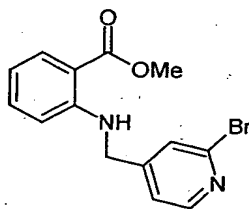


In analoger Verfahrensweise zu Stufe 2 aus Beispiel B wird aus 2-Nitro-N-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-benzamid in Ethanol:Tetrahydrofuran=5:2
 10 2-Amino-N-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-benzamid hergestellt.

Beispiel D

15 1. Stufe

Herstellung von 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäure-methylester



20

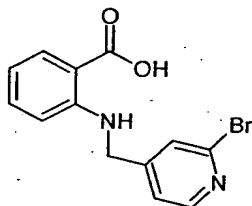
6,04 g (40 mmol) Anthranilsäuremethylester in 600 ml Methanol werden mit 3,2 ml Essigsäure und 7,4 g (40 mmol) 2-Brompyridin-4-carbaldehyd versetzt und bei 40° C über Nacht gerührt. Hierauf werden 3,8 g (60 mmol)
 25 Natriumcyanoborhydrid zugefügt und bei 40° C über Nacht gerührt. Es werden nochmals 3,8 g (60 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und übers Wochenende bei 40° C gerührt. Es wird mit Wasser versetzt und weitgehend

eingengt. Die wässrige Phase wird mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit einem Gradienten aus Hexan und Hexan/Essigester 1:3 und Hexan/Essigester 1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 10,0 g (78 % der Theorie) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäuremethylester als farbloses Öl.

Beispiel E

1. Stufe

Herstellung von 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäure

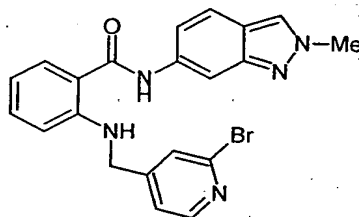


10,0 g (31,2 mmol) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäuremethylester werden in 290 ml Ethanol gelöst und mit 31,2 ml 2 M Natronlauge versetzt. Nachdem über Nacht bei Raumtemperatur gerührt worden ist, wird das Ethanol abgezogen, und die wässrige Phase wird mit Essigester ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Es fallen 5,93 g (62 %) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäure in Form eines weißen Feststoffes an.

2. Stufe

Herstellung von 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-methyl-2*H*-indazol-6-yl)-benzamid

5

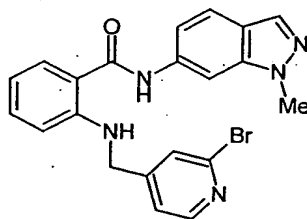


- 0,500 g (1,6 mmol) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäure, 0,471 g
10 (3,2 mmol) 2-Methyl-2*H*-indazol-6-ylamin, 0,4 ml (3,68 mmol) *N*-Methylmorpholin und 0,729 g (1,92 mmol) *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) in 25 ml Dimethylformamid werden 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Dimethylformamid wird im Ölpumpenvakuum abgezogen. Der verbleibende Rückstand wird in
15 gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen. Es wird dreimal mit Essigester extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit einem Gradienten aus Hexan:Aceton=100:0 bis 50:50 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 0,669 g (96 % der Theorie) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-methyl-2*H*-indazol-6-yl)-benzamid in Form eines beigen
20 Schaums.

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

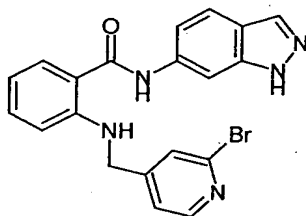
2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-benzamid

5



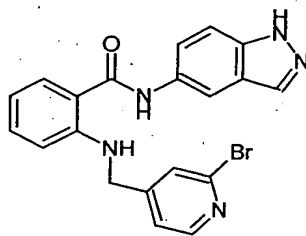
2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1*H*-indazol-6-yl)-benzamid

10

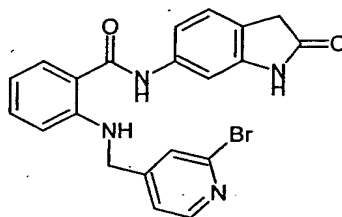


2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1*H*-indazol-5-yl)-benzamid

15

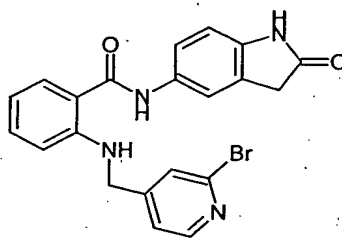


2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl)-benzamid



5

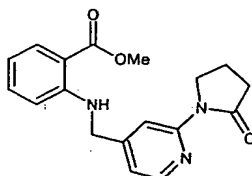
2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-benzamid



Beispiel F

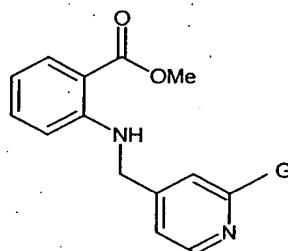
Stufe 1

Herstellung von 2-[[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-benzoesäuremethylester



- 870 mg (2,78 mMol) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäuremethylester, 53 mg (0,28 mMol) Kupfer (I) jodid, 1,126g (5,5 mMol) Kaliumphosphat und 0,26 ml (3,6 mMol) Pyrolidin-2-on werden in 15 ml Dioxan 8 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Wasser wird das Dioxan im Vakuum abdestilliert, mit ca. 12%iger Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mehrfach mit Essigester ausgeschüttelt. Die gesammelte Essigesterphase wird gewaschen, getrocknet filtriert und eingeeengt. Als Rückstand erhält man 700 mg (77% der Theorie) an 2-[[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-benzoesäuremethylester als Rohprodukt, der ohnen weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wird.

In analoger Weise werden hergestellt:



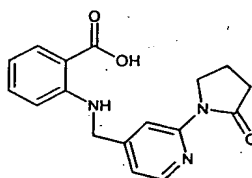
G	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
	327,3	
	326,4	
	341,4	

5

Stufe 3

Herstellung von 2-[[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-benzoesäure

10



700 mg (2,15 mMol) 2-[[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-

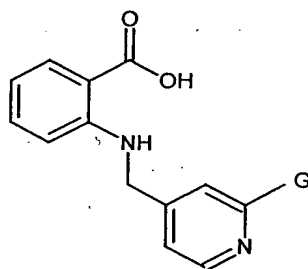
benzoesäuremethylester werden in 15 ml Methanol mit 2,7 ml 1N-Natronlauge

15 versetzt und 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach Abdestillieren des Methanol
im Vakuum wird mit Wasser verdünnt und einmal mit Essigester geschüttelt. Die

wässrige Phase wird mit 5 ml 1-mol. Zitronensäurelösung versetzt und über Nacht gerührt. Die feste Fällung wird abgesaugt und scharf getrocknet. Man erhält 600 mg 2-[[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-benzoesäure, die als Rohprodukt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

5

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:



10

R^2 , R^3 , Y und Z = G

G	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
	313,3	
	312,3	
	326,4	

Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele erläutern die biologische Wirkung und Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

5

Für die Versuche benötigte Lösungen

Stammlösungen

10 Stammlösung A: 3mM ATP in Wasser pH 7,0 (-70°C)

Stammlösung B: g-33P-ATP 1mCi/ 100µl

Stammlösung C: poly-(Glu4Tyr) 10mg/ ml in Wasser

15 Lösung für Verdünnungen

Substratlösemittel: 10mM DTT, 10 mM Manganchlorid, 100 mM

Magnesiumchlorid

Enzymlösung: 120 mM Tris/ HCl, pH 7,5, 10 µM Natriumvanadiumoxid

20

Anwendungsbeispiel 1

Hemmung der KDR- und FLT-1 Kinaseaktivität in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen

5

In einer spitz zulaufenden Mikrotiterplatte (ohne Proteinbindung) werden 10 µl Substratmix (10µl Vol ATP Stammlösung A + 25µCi g-33P-ATP (ca. 2,5 µl der Stammlösung B) + 30µl poly-(Glu4Tyr) Stammlösung C + 1,21ml Substratlösemittel), 10 µl Hemmstofflösung (Substanzen entsprechend den Verdünnungen, als Kontrolle 3% DMSO in Substratlösemittel) und 10 µl Enzymlösung (11,25µg Enzymstammlösung (KDR oder FLT-1 Kinase) werden bei 4°C in 1,25ml Enzymlösung verdünnt) gegeben. Es wird gründlich durchgemischt und bei 10 Minuten Raumtemperatur inkubiert. Anschließend gibt man 10µl Stop-Lösung (250mM EDTA, pH 7,0) zu, mischt und überträgt 10 µl der Lösung auf einen P 81 Phosphozellulosefilter. Anschließend wird mehrfach in 0,1M Phosphorsäure gewaschen. Das Filterpapier wird getrocknet, mit Meltilex beschichtet und im Microbetazähler gemessen.

10

15

20

Die IC₅₀-Werte bestimmen sich aus der Inhibitorkonzentration, die notwendig ist, um den Phosphateinbau auf 50% des ungehemmten Einbaus nach Abzug des Leerwertes (EDTA gestoppte Reaktion) zu hemmen.

Die Ergebnisse der Kinase-Inhibition IC₅₀ in µM sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

25

Beispiel Nr.	VEGFR II (KDR)
	[µM]
3.24	0,012

Anwendungsbeispiel 2

5 Cytochrom P450 - Inhibition

Die Cytochrom P450 – Inhibition wurde entsprechend der Veröffentlichung von Crespi et al. (Anal. Biochem., 248, 188-190 (1997)) unter Verwendung von Baculovirus/ Insektenzellen-exprimierten, humanen Cytochrom P 450 Isoenzymen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) durchgeführt.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

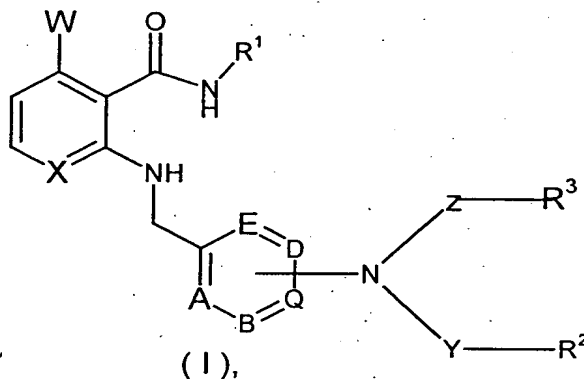
15 Hemmung der Cytochrom P450 Isoenzyme (IC50, μM)

Cytochrom P450 Isoenzym	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
Beispiel 2.54 der WO 00/27819	5,2	0,2	0,05	> 30	3,6
Beispiel 3.24	>10	10	5,2	3,3	14

Aus dem Ergebnis ist deutlich die überlegene Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den bekannten Verbindungen zu erkennen.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

X für CH oder N steht,

W für Wasserstoff oder Fluor steht,

A, B, D,

E und Q

jeweils unabhängig voneinander für ein Stickstoff- oder Kohlenstoff-Atom stehen, wobei im Ring nur maximal zwei Stickstoffatome vorhanden sein können,

R¹

für Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₁₂-Alkyl, C₄-C₆-Alkenyl, Alkylloxy, C₁-C₁₂-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-alkyl oder mit der Gruppe =O, -SO₂R⁶ oder -OR⁵ substituiert sein kann,

Y und Z

jeweils unabhängig voneinander für eine Bindung oder für die Gruppe CO, CS oder SO₂ stehen

R² und R³

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe -CONR⁹R¹⁰, -SO₂R⁶, -COR¹¹, -NR⁹R¹⁰ oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy, Hydroxy-

C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl oder mit der Gruppe -NR⁷R⁸, -OR⁵, C₁-C₆-Alkyl-OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁶ substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkenyl, Aryl oder Hetaryl stehen, oder

5 R², R³, Y

und Z

gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen 3-8 gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls weitere Heteroatome im Ring enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl oder mit der Gruppe =O, -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁶ substituiert sein kann,

R⁴

für C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl oder Hetaryl steht,

R⁵

für Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl oder Halo-C₃-C₆-Cycloalkyl steht,

R⁶

für Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Halo-C₁-C₆-alkyl, Aryl oder Hetaryl, oder für die Gruppe -NR⁹R¹⁰ steht, wobei das Aryl oder Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen oder Halo-C₁-C₆-alkoxy substituiert sein kann,

R⁷ und R⁸

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₁₂-Alkyl stehen,

R⁹ und R¹⁰

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Aryl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder für die Gruppe -CONR⁷R⁸, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Aryl, Halogen oder C₁-C₁₂-Alkoxy substituiertes C₁-C₁₂-Alkyl stehen, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkoxy oder Halo-C₁-C₆-alkyl substituiert sein kann, oder einen 5-8-gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, und

R^{11} für C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl steht, wobei das Phenyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1 - C_6 -Alkyl substituiert sein kann, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Tautomeren und Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1,

in der

X für CH steht,

W für Wasserstoff steht,

A, B, D,

E und Q als Ring gemeinsam für Pyridyl steht,

R^1 für Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_4 - C_6 -Alkenyl, Aryloxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halo- C_1 - C_6 -alkyl oder mit der Gruppe $=O$, $-SO_2R^6$ oder $-OR^5$ substituiert sein kann,

Y und Z jeweils unabhängig voneinander für eine Bindung stehen,

R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe $-CONR^9R^{10}$, $-SO_2R^6$, $-COR^{11}$, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxy- C_1 - C_6 -Alkyl, Halo- C_1 - C_6 -Alkyl oder mit der Gruppe $-NR^7R^8$, $-OR^5$, C_1 - C_6 -Alkyl- OR^5 , $-SR^4$, $-SOR^4$ oder $-SO_2R^6$ substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkenyl, Aryl oder Hetaryl stehen, oder

R^2 , R^3 , Y

und Z

gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen 3-8 gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls weitere Heteroatome im Ring enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder

mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_6 -Alkyl oder mit der Gruppe $=O$ substituiert sein kann,

R^4 für C_1-C_6 -Alkyl, Aryl oder Hetaryl steht,

R^5 für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_6 -Cycloalkyl oder Halo- C_3-C_6 -Cycloalkyl steht,

R^6 für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, Halo- C_1-C_6 -Alkyl, Aryl oder Hetaryl steht, wobei das Aryl oder Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Halogen oder Halo- C_1-C_6 -alkoxy substituiert sein kann,

R^7 und R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl stehen,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Aryl, C_3-C_8 -Cycloalkyl oder für die Gruppe $-CONR^7R^8$, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Aryl, Halogen oder C_1-C_6 -Alkoxy substituiertes C_1-C_6 -Alkyl stehen, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_6 -Alkoxy oder Halo- C_1-C_6 -alkyl substituiert sein kann, und

R^{11} für C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, C_3-C_6 -Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl steht, wobei das Phenyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_6 -Alkyl substituiert sein kann, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Tautomeren und Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der

X für CH steht,

W für Wasserstoff steht,

A, B, D,

E und Q als Ring gemeinsam für Pyridyl steht,
R¹ für Phenyl, Chinoliny, Isochinoliny oder Indazolyl steht,
welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-
Alkoxy, Halo-C₁-C₆-alkyl substituiert sein kann,

Y und Z jeweils unabhängig voneinander für eine Bindung stehen,
R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die
Gruppe -CONR⁹R¹⁰, -SO₂R⁶, -COR¹¹, oder für
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
mit der Gruppe -NR⁷R⁸ oder -OR⁵ substituiertes C₁-C₆-Alkyl
oder Phenyl stehen, oder

R², R³, Y
und Z gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen 3-8 gliedrigen
Ring bilden, der gegebenenfalls weitere Heteroatome im
Ring enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder
mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl oder mit
der Gruppe =O substituiert sein kann,

R⁵ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht,
R⁶ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Phenyl,
Thiophenyl oder Pyridyl steht, wobei das Phenyl,
Thiophenyl und Pyridyl selbst gegebenenfalls ein- oder
mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-
Alkoxy, Halogen oder Halo-C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein
kann,

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl
stehen,

R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl, Biphenyl,
C₃-C₈-Cycloalkyl, Naphthyl oder für die Gruppe -CON⁷R⁸
oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden mit Phenyl, Halogen oder C₁-C₆-Alkoxy
substituiertes C₁-C₆-Alkyl stehen, wobei das Phenyl selbst
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden

mit C₁-C₆-Alkoxy oder Halo-C₁-C₆-alkyl substituiert sein kann, und

R¹¹ für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl steht, wobei das Phenyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Tautomeren und Salze.

10

4. Arzneimittel, umfassen mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I.

15

5. Arzneimittel gemäß Anspruch 4, zur Verwendung bei Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotischen Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, Gefäßprothetik oder Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, und als Immunsuppressiva, und zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, und bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.

20

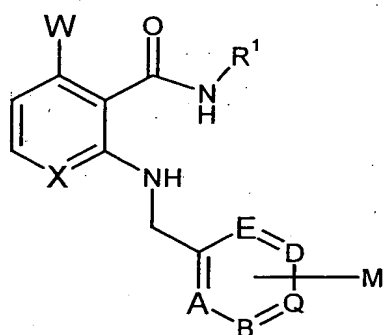
25

30

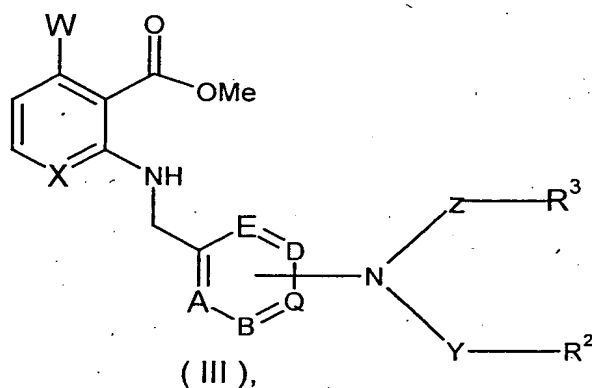
6. Arzneimittel gemäß Anspruch 5, zur Verwendung als VEGFR Kinase 3 - Inhibitor der Lymphangiogenese.
- 5 7. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 und Arzneimittel, gemäß den Ansprüchen 4 bis 6, mit geeigneten Formulierungen und Trägerstoffen.
- 10 8. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.
- 15 9. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in Form eines pharmazeutischen Präparats für die enteral, parenterale und orale Applikation.
- 20 10. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 bei Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und
25 Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem
30 Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, und als Immunsuppressiva, und zur

Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, und bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.

11. Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III,



(II),



(III),

in denen A, B, D, E, Q, W, X, R^1 , R^2 , R^3 , Y und Z die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und M für Halogen steht, als Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Zusammenfassung

- Es werden VEGFR-2 und VEGFR-3 inhibitorische Anthranilamidpyridinamide, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von
- 5 Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden sowie Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen beschrieben. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind verwendbar als, bzw. bei Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis,
- 10 Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose,
- 15 Verletzungen des Nervengewebes und Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, als Unterstützung bei der narbenfreien Wundheilung, Altersflecken und Kontaktdermatitis. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind
- 20 ebenfalls verwendbar als VEGFR-3 Inhibitoren bei der Lymphangiogenese.